FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THESE N° 511

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Serge, Edouard GUILLEMANT

Licencié ès-Sciences
Attaché-Assistant de Chimie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Né le 20 Février 1936, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES DOSAGES DE LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE, DES OESTROGENES ET DU PREGNANDIOL AU COURS DE LA GROSSESSE

Président : Monsieur JAYLE (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir Delavigne
PARIS-VI°
1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534911_0019

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Serge, Edouard GUILLEMANT

Licencié ès-Sciences

Attaché-Assistant de Chimie Médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Né le 20 février 1936 à PARIS

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES DOSAGES DE LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE, DES OESTROGENES ET DU PREGNANDIOL AU COURS DE LA GROSSESSE

-:-

Président : Monsieur JAYLE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET(L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GAILLIARD (H), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER(G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), MOUQUIN (M), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),VERNE (J).

DOYEN ..... M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°-CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér.et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)

MM.

Pathologie exotique	N...
Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	PARROT (J) BARGETON (D)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale		REDON (H)
Clinique cardiologique		SOULIE (P)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumatol.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch.)
Clin. de Chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique		DECOURT (J)
Clinique de Génétique Médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)

		MM.
Clin. des mal. cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des mal. des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clin. des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Broussais	LENEGRE (J)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Sainte-Anne	BOUDIN (G)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON (L)
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	Hôtel-Dieu	RENARD (G)
	Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clin. de péd. et de puériculture		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile		MICHAUX (L)
Clin. de rhumat. méd. et soc.		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M)
Clinique urologique		ABOULKER (P)
Clinique traumatologique		PADOVANI (F)
Séméiologie médicale		DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orth.		JUDET (R)
Clinique urologique		COUVELAIRE (R)
Hygiène et clin. de la 1ère enfance		N...

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

	MM.
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) DAGUET (G) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et) m. conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) pr. s. ch. CORNILLOT (P) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P) JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J)

	MM.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN(P) HARTMANN (L)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B) HEWITT (J) TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	HEITZ (F) M. Conf. LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) Pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT (J) SCHRAMM (B)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST(Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)

	MM.
Médecine légale	BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBOULLET (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY(Mme C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B) BREGEAT (P) DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Parasitologie	GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J)

MM.

Pathologie chirurgicale

BARCAT (J)
BINET (J.-P.)
BLONDEAU (Ph)
CERBONNET (G)
CHATELIN (C.-L.)
DAUTRY (P)
DEMIRLEAU
DUBOST (Cl)
FAUREL (J)
FLABEAU (F)
GALEY (J.-J.)
GARBAY (M)
GARNIER (H)
GAUDART-D'ALLAINES
GERMAIN (A)
LATASTE (J)
LOYGUE (J)
MAILLARD (J.-N.)
MERCADIER (M)
NATALI (J)
PELLERIN (D)
PERROTIN (J)
PREMONT (M)
ROBERT (H)
THOMERET (G)
VAYSSE (J)

Pathologie exotique

SCHNEIDER (J)

Pathologie expérimentale

BERTHAUX (P)
COTTENOT (Fr)
LOEPER (J)
Pr. s. ch.
MAURICE (J)
MIKOL (Cl)
PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale .....

ACAR (J)
AUQUIER (L)
AUSSANNAIRE (M)
BEAUMONT (J.-L.)
BERNIER (J.-J.)
BOUVIER (J.)
BOUVRAIN (Y.)
BRISSAUD (H.)
BROCARD (H)
BUGE (A)
CANIVET (J)
CARLOTTI (J)
CATINAT (J)

	MM.
Pathologie médicale	CHRETIEN (J)
	CLOAREC (M)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	DEBRAY (J)
	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J)
	FRITEL (D)
	FUNCK-BRENTANO(J-L)
	GRIVAUX (M)
	HAZARD (J)
	HENNEQUET (A)
	HAMBERT (J)
	HOUSSET (E)
	LAGRUE (G)
	LESOBRE (R)
	LEVEQUE (R)
	MACREZ (C)
	MOREAU (L)
	NENNA (A)
	NICK (J)
	POULET (J)
	ROYER (P)
	TCHERDAKOFF (Ph)
	THIBAULT (Ph)
	TOURNEUR (R)
	VILLIAUMEY (J)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D)
	ALISON (J)
	CANLORBE (P)
	GORIN (R)
	LAFOURCADE (J)
	LEPERCQ (G)
	LESTRADET (H)
	MALLET (R)
	MINKOWSKY (A)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	REY (J)
	RIBIERRE (M)
	ROSSIER (A)
	VIALATTE (J)
	MANDE (R)
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)

	MM.
Physiologie	BARRES (G) DURAND (J) GIRARD (Fr) HUGELIN (A) LAURENT (D) SCHERRER (J) Pr. s. ch. VASSEUR (B)
Physique médicale	CHANTEUR (J) COURSAGET (J) GREMY (F) M.conf. MILHAUD (G) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.C) Pr. s. ch. TUBIANA (M) M.conf.
Pneumo-phtisiologie	DECROIX (G) ISRAEL (L) MEYER (A) RENAULT (P) SORS (Ch)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H)
Radiologie médicale	DUBOST (J) LEFEBVRE (J) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P)
Stomatologie	CAUHEPE (J) CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) M. c. agr. CREPY (Cl) FLEURY (R) GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) FOUET (P) LABET (R) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) MORIN (P)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateurs — Melles	DUMAITRE (P) LE NOIR (G) QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

A ma Femme
et
A ma Fille

A Monsieur le Professeur M.-F. JAYLE

Professeur de Biochimie Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui, après m'avoir accueilli
dans son Service, a bien
voulu me confier ce travail
et m'a fait le grand hon-
neur de présider cette
thèse

En témoignage de ma grande
admiration et de mon plus
profond respect

A Monsieur R. HENRY

Chef de Travaux de Chimie Médicale

Qui m'a été du plus grand secours, par son aide et par ses conseils pour accomplir ce travail

En témoignage de gratitude et de respect

Aux Docteurs SCHOLLER et VEYRIN-FORRER

Du Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture de Paris

Qui m'ont gracieusement accordé toute facilités pour consulter le fichier du Laboratoire et permis d'en tirer la substance de cette étude

INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES DOSAGES DE LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE, DES OESTROGENES ET DU PREGNANDIOL AU COURS DE LA GROSSESSE

-:-:-

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : ETUDE HORMONALE DE LA GROSSESSE NORMALE

Chapitre I : La Gonadotrophine Choriale Humaine (HCG)

A/ Généralités

B/ Méthodes de dosage de la gonadotrophine chorionique
- a) Dosage chimique
- b) Dosage biologique : Réaction de spermiation provoquée chez Rana Esculenta-Réaction de Friedman sur la Lapine - Comparaison des dosages effectués sur la Lapine et la Grenouille.
- c) Dosage immunologique

C/ La gonadotrophine chorionique au cours de la grossesse normale
- a) Excrétion urinaire : Forme générale de la courbe d'excrétion - Remarques sur la méthode utilisée pour établir la courbe d'excrétion normale de la gonadotrophine chorionique.
- b) Concentrations sériques d'hormone gonadotrope

D/ Insuffisance hormonale en HCG : Notion d'hypoplacentose.

Chapitre II : Les Stéroïdes Urinaires : Oestrogènes et Prégnandiol

A/ Méthodes de dosage

a) Dosage des phénolstéroïdes urinaires (PS)
b) Dosage du prégnandiol urinaire (CPG)

B/ Courbes d'excrétion des stéroïdes urinaires (PS et CPG) au cours de la grossesse normale

C/ Définition des trois degrés d'insuffisance folliculinique et lutéale.

DEUXIEME PARTIE : DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Chapitre I : Intérêt diagnostique des dosages de HCG et des Phénolstéroïdes

Chapitre II: Intérêt pronostique des dosages de HCG, des Oestrogènes et du Prégnandiol

A/ Notion d'avortement endocrinien
B/ Rappel de travaux antérieurs
C/ Matériel et méthodes
D/ Résultats :

a) Comparaison de l'intérêt pronostique de HCG, du prégnandiol et des phénolstéroïdes

b) Dissociations entre les taux des stéroïdes et de la gonadotrophine chorionique : - Fréquence des dissociations - Répartition des dissociations - Signification de ces dissociations.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

-:-

Le but de ce travail est de comparer l'intérêt clinique respectif des dosages de l'hormone gonadotrope et des stéroïdes urinaires (oestrogènes et prégnandiol) lors du diagnostic et du pronostic de la grossesse, au cours du premier trimestre. Nous nous limiterons volontairement à l'étude des excrétions normales et inférieures à l'élimination normale.

Le premier pas dans l'exploration hormonale de la grossesse a été accompli lors de la découverte par ASCHHEIM et ZONDEK (2), en 1928, de la réaction biologique de grossesse. Cette réaction est basée sur la présence dans l'urine de femme enceinte d'une hormone protéique caractéristique de l'état de gestation : la gonatropine choriale (HCG). Depuis, l'emploi de réactions biologiques telles que l'ovulation de la Lapine, l'hyperhémie ovarienne de la Ratte impubère, la spermiation de la Grenouille mâle a rendu possible la mesure quantitative de l'élimination de cette gonadotropine et permis de suivre biologiquement le déroulement de la grossesse.

Plus récemment, les progrès accomplis dans la chimie des stéroïdes, leur identification et leur dosage, a fourni un moyen d'exploration précis qui s'est imposé aux cliniciens; et, à la suite des travaux de nombreux auteurs

parmi lesquels nous citerons BROWNE, VENNING, SMITH, JAYLE, une séméiologie chimique de la grossesse s'est édifiée.

Actuellement, ces deux types différents d'analyses sont utilisés concurremment. Nous nous efforçons, dans cette étude, de faire le point de leurs indications respectives et des renseignements qu'elles sont susceptibles de fournir.

Pour ce faire, nous avons utilisé les nombreux résultats de dosages rassemblés dans le fichier du Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture de Paris. Nous avons sélectionné tous les cas où l'on avait pratiqué simultanément, et sur le même échantillon d'urine, le dosage de l'hormone gonadotrope, des oestrogènes totaux et du prégnandiol. Nous avons exploré une période de 18 mois allant du 1er janvier 1963 au 30 juin 1964.

Cette étude se divise en deux parties :

Dans la première nous traiterons des méthodes de dosage, des résultats obtenus au cours de la grossesse normale et de la définition des états d'insuffisance hormonale. (Nous avons volontairement exclu de ce travail les grossesses qui avaient des excrétions hormonales au-dessus de la normale).

Dans la deuxième partie, nous comparerons les résultats des dosages de HCG, des oestrogènes et du prégnandiol pratiqués au cours de grossesses normales ou pathologiques du point de vue du diagnostic et du pronostic.

-:-

PREMIERE PARTIE

ETUDE HORMONALE DE LA GROSSESSE NORMALE

-:-

I - LA GONADOTROPINE CHORIALE HUMAINE (HCG)

A) Généralités

La gonadotropine choriale humaine a été isolée de l'urine de femme enceinte, à l'état de grande pureté, et ses propriétés physico-chimiques étudiées par GOT et BOURILLON (17). Il s'agit d'une glycoprotéine de poids moléculaire 30.000, et dont le point isoélectrique se situe dans la zone acide à pH 2,95.

Elle est produite par le placenta, et plus précisément au niveau des cellules de Langhans et aussi du syncitium. Ceci a pu être mis en évidence par les cultures de tissus et par la proportionnalité qui existe dans certains cas pathologiques entre le développement du tissu trophoblastique et les taux d'excrétions hormonales.

Elle est inactivée essentiellement au niveau du rein, de la rate et du système réticulo-endothélial, et, en moindres quantités par les ovaires.

L'hormone gonadotrope chorionique injectée chez la femme en dehors de la grossesse est excrétée en proportion relativement constante, évaluée à 10 p.cent de la quantité injectée.

Sa clearance urinaire a pu être précisée : elle est de l'ordre de un ml par minute LORAINE (31).

On retrouve cette hormone gonadotrope dans tous les liquides de l'organisme : sérum, liquide céphalo-rachidien, salive et même liquide péricardique, HENRY (20 bis).

La régulation de sa sécrétion reste encore mystérieuse. L'existence d'un facteur hypophysaire placentotropique n'a pu être prouvée, STEWART et coll. (42) ; LITTLE et coll. (29).

Dénommée également lutéotropine, on admet généralement que son rôle physiologique est d'assurer la persistance du corps jaune durant les premières semaines de la grossesse. Cependant HCG continue à être sécrétée en quantités importantes pendant toute la grossesse, et l'on n'a pas d'explication valable de son rôle au cours des deuxième et troisième trimestres. L'hypothèse d'une action sur la stéroïdogenèse placentaire, des oestrogènes en particulier (SMITH & SMITH, 41), n'a pu être prouvée. L'allure très différente des courbes d'excrétion de HCG et des oestrogènes s'accorde mal avec cette hypothèse. Bien que HCG puisse traverser la barrière placentaire et se retrouver dans le liquide amniotique, on ne connaît pas d'action certaine de HCG sur le foetus. Expérimentalement, on a trouvé que HCG stimule la plupart des systèmes enzymatiques, en particulier ceux de la glycolyse et des mécanismes producteurs d'énergie.

Cette méconnaissance actuelle du rôle exact de la gonadotrophine chorionique a conduit LEWIN à écrire que "la nature la met à la dis-

position des hommes pour leur permettre de savoir si leurs compagnes sont enceintes"! C'est cette propriété précieuse qui fait l'objet des chapitres qui vont suivre.

B) Méthodes de dosage de la gonadotrophine chorionique

Nous rappellerons les différentes méthodes de dosage, en insistant sur celles qui ont été utilisées pour ce travail.

a) Dosage chimique

La présence d'une importante fraction glucidique dans la molécule de gonadotropine chorionique a conduit certains chercheurs à doser le galactose ou l'acide sialique qu'elle renferme RYBACK . - Mais ces méthodes manquent de spécificité quand elles sont appliquées à l'urine ; en effet, il existe dans celle-ci au cours de la grossesse, des glycoprotéines d'origine extra-placentaire qu'il n'est pas possible de différencier par les méthodes chimiques usuelles, de HCG (MARCOTTE 35) ;(TAYEAU - 43).

La concentration urinaire de HCG varie selon l'âge de la grossesse entre 0,3 et 10,0 mg par 24 heures (10.000 UI de HCG correspondent environ à 1 mg de glycoprotéine), ce qui est négligeable par rapport au taux normal des glycoprotéines urinaires extra-placentaires.

b) Dosage biologique

LORAINE (32) a classé les méthodes de dosage biologique selon qu'ils mettent en jeu un effet primaire au niveau des gonades, ou des effets secondaires sur le tractus génital, dûs aux hormones stéroïdes élaborées par les

gonades. Il a affecté à chaque test un indice de précision calculé selon GADDUM (14). Ces indices ne sont cependant valables que pour desséries déterminées d'animaux.

Pour les besoins de la recherche, il faut rendre les méthodes biologiques aussi quantitatives que possible, ce qui entraîne certaines conditions :

1) Le choix d'un critère biologique aussi spécifique qu'il se peut.

2) La nécessité de rapporter l'activité mesurée à celle d'un standard international. Le premier standard international correspondait à 0,1 mg de produit pour une unité internationale (I UI). Le second étalon international (1963) correspond à 0,001279 mg du produit de référence pour une UI, BANGHAM et GRAB (3).

On préfère pour cela les test qui reposent sur un effet gradué (graded effect) plutôt que sur un effet de tout ou rien (quantal effect). Ce deuxième effet est malgré tout utilisable mais il nécessite la mise en oeuvre d'un plus grand nombre d'animaux. LORAINE (32) et DICZFALUSY (10) préconisent la mesure de l'augmentation de poids de la prostate ventrale et des vésicules séminales du Rat impubère. HENRY (20 bis) procède de la façon suivante : Essai en six points avec huit animaux par point. Les Rats injectés une fois par jour pendant cinq jours sont sacrifiés à la 144e heure. Les organes génitaux accessoires sont prélevés, fixés dans le formol, puis disséqués, séchés et pesés. L'augmentation de poids est portée en fonction du logarithme de la dose injectée. Il existe dans certaines limites une relation linéaire. On obtient deux droites parallèles, l'une correspondant à la solution à titrer, l'autre à la solution de référence, et

l'intervalle qui les sépare donne le logarithme du pouvoir hormonal relatif des deux solutions. L'inconvénient de ces méthodes est de nécessiter un grand nombre d'animaux, de prendre beaucoup de temps et d'être d'un prix de revient assez élevé. C'est pourquoi de telles méthodes n'ont pas leur place en biologie clinique où l'exigence principale est la rapidité d'exécution, la simplicité de mise en application et la modicité du prix de revient plutôt qu'une grande précision quantitative. Pour garantir une spécificité suffisante, le fait de travailler sur du sérum ou de l'urine oblige à employer des tests basés sur un effet primaire.

LORAINE (32, 33) préconise pour l'usage clinique une méthode qui fait appel à l'augmentation de poids de la prostate ventrale du Rat impubère, où le dosage se fait par comparaison de deux points de la solution standard et de deux points de la solution à doser (comparaison en quatre points). Dans ces conditions par deux points il passe toujours une droite, la difficulté est d'ajuster ces valeurs pour que le parallélisme des deux droites soit respecté. Si la solution à doser n'est exprimée que par une seule valeur (méthode en trois points), aucun contrôle n'est possible pour s'assurer de sa situation dans la zone linéaire. Cette dernière méthode est très critiquable et d'emploi difficile en clinique. C'est pourquoi, l'habitude du laboratoire est d'associer deux méthodes : l'une très rapide, méthode d'approximation en quelque sorte, et, l'autre plus lente mais plus précise. La méthode rapide est la réaction de spermiation chez le mâle de la Grenouille Rana Esculenta. La méthode plus lente est la réaction de Friedman sur la Lapine.

α) Réaction de spermiation provoquée chez Rana Esculenta

En 1947, STANLEY expérimente l'effet de l'injection de HCG sur l'expulsion de spermatozoïdes chez le Xenopus mâle. La même année, GALLI-MAININI (15) utilise le Crapaud mâle Bufo arenarum, pour le diagnostic de grossesse et publie 98 p.cent de résultats positifs sur 2.661 cas de grossesses et 100 p.cent de résultats négatifs exacts. D'autres amphibiens furent ensuite utilisés :

Rana pipiens (HASKINS & SHERMAN - 19)
Bufo bufo (THORBORG et HANSEN - 45)
Bufo marinus (WANNAN - 47)
Xenopus laevis (HOBSON - 23)
Bufo viridis (WOHLZOGEN - 49)
Rana esculenta dont l'emploi a été proposé par HINGLAIS (22)

Les animaux pèsent de 15 à 25 g. On les conserve dans de grands aquariums dont le fond est rempli d'une mince couche d'eau, maintenus à une température régulière de 15°. L'injection est faite dans les sacs lymphatiques dorsaux ou par voie intra-péritonéale. On vérifie au préalable, l'absence de spermatozoïdes dans l'urine par sondage du cloaque. La réponse est obtenue après 2 à 3 heures. On utilise 3 animaux pour chaque concentration. Lorsque la réactior a été négative on peut réutiliser les animaux après 5 jours de repos. Lorsqu'elle a été positive, il faut attendre 12 à 15 jours.

L'intérêt de ce test est dans sa bonne spécificité, puisqu'il ne réagit pas à la présence de stéroïdes hormonaux (LAJOS et coll. 28), la rapidité de la réponse, le prix de revient peu élevé et son interprétation facile.

L'inconvénient de ce test est le volume limité d'urine ou de sérum que l'on peut injecter à chaque animal soit 4 ml au maximum et les variations saisonnières de sensibilité à l'hormone. THORBORG (44), LAJOS et coll. (28) ont étudié l'influence de différents facteurs sur le test : la dose minimale d'hormone est de 40 UI chez les animaux intacts. Les températures basses ralentissent mais n'inhibent pas la réaction. La voie d'administration, l'éclairage ont peu d'importance.

On définit une unité Rana (UR) correspondant à la plus petite dose d'hormone qui donne une réaction positive. L'unité Rana équivaut de 4 a 10 unités internationales. Il importe de préciser le poids des animaux employés car la valeur de l'unité Rana en dépend largement. Pour des animaux pesant environ 20 g l'équivalence est de 7 UI pour une unité Rana.

(b) Réaction de Friedman sur la Lapine

La Lapine ne présente pas d'ovulation spontanée.

L'injection de gonadotrophine chorionique provoque chez cet animal la ponte ovulaire et l'apparition d'un ou de plusieurs follicules hémorragiques sur l'un ou les deux ovaires (FRIEDMAN 13). Cette épreuve a été rendue quantitative par HINGLAIS (6) : chez des Lapines pubères ou prépubères, pesant au minimum 1800 g, on injecte, après avoir vérifié par laparotomie latérale l'état de repos des ovaires, la solution à titrer dans la veine marginale de l'oreille. La réponse est lue après 48 heures. Pour obtenir une certaine constance de réponse, nous utilisons au laboratoire des Lapines de race "Fauve de Bourgogne" qui donnent toute satisfaction.

Cette épreuve est à la fois très fidèle et très exacte. Elle est également facile à interpréter et permet l'injection de quantités importantes d'urine (jusqu'à 20 ml) sans provoquer la mort de l'animal. Par contre, elle est plus longue et plus coûteuse que la réaction de spermiation de Rana.

Elle n'a été utilisée au cours de ce travail que pour vérifier des taux faibles de HCG (inférieurs à 500 UR) pour contrôler des taux anormalement élevés, ou des réponses équivoques. L'unité Lapine (UL) correspond à la plus petite quantité de sérum ou d'urine qui provoque une réaction positive. Elle équivaut de 6 à 8 unités internationales.

β) Comparaison des dosages effectués sur la Lapine et sur la Grenouille

Outre les différences déjà signalées et qui concernent le prix de revient, la rapidité d'exécution du test, les variations saisonnières de sensibilité de la Grenouille, il existe parfois des discordances importantes entre les réponses fournies par le test de spermiation de la Rana et par le test de l'ovulation de la Lapine.

Dans le lot de grossesses que nous avons retenues, nous relevons 124 dosages de HCG effectués simultanément par ces deux méthodes. Dans 18 cas il existe un désaccord net entre les valeurs obtenues. Nous constatons que dans tous les cas, sauf un, les valeurs données par le test de spermiation de la Grenouille sont supérieures, en moyenne de 2 à 5 fois, à celles fournies par l'ovulation de la Lapine. De plus, ces discordances sont surtout rencontrées pour des excrétions élevées : dans

12 cas il s'agit d'excrétions supérieures à 10.000 UR et qui atteignent 50.000 à 200.000 UR. Un seul cas de taux élevés en HCG donne des valeurs concordantes par les deux méthodes. Parmi les 111 dosages ayant des taux de HCG peu élevés il n'y a que 6 cas de discordances.

Etant donné, d'une part, les différences de mécanisme entre la réaction de spermiation et la réaction d'ovulation, et, d'autre part, la variabilité de réaction en fonction de la saison, il est de bonne règle de se rapporter, en cas de doute, aux valeurs fournies par le dosage sur la Lapine.

c) Dosage immunologique

L'hormone gonadotrope chorionique est dotée d'un pouvoir antigénique. WIDE et GEMZELL (48) par une réaction basée sur l'inhibition d'une réaction d'hémaglutination non spécifique, ont pu utiliser cet immunsérum pour caractériser HCG. La spécificité de cette réaction est très bonne, à la condition de respecter ces conditions d'emploi : limpidité des urines, limites de pH, limites de densité. La préparation actuelle d'hormone très pure, supérieure à 10.000 UI au mg permet la préparation d'immunsérums très spécifiques qui autorisent le dosage de HCG.

C) La gonadotrophine chorionique au cours de la grossesse normale

a) Excrétion urinaire

α) Forme générale de la courbe d'excrétion

La forme générale de la courbe d'excrétion de HCG est bien connue. A partir de la 5e semaine après les dernières règles, c'est-à-dire

une semaine après les dernières règles manquantes, se produit une ascension rapide des taux urinaires qui atteignent leur maximum vers le 70e jour après les dernières règles, pour redescendre ensuite assez rapidement et se maintenir à des taux à peu près constants jusqu'à la fin de la grossesse. Cette forme très caractéristique avec un pic maximum au cours du premier trimestre (Phase prolanique de HINGLAIS) est très différente de celle des stéroïdes urinaires qui sont excrétés de façon progressivement croissante jusqu'à l'accouchement.

Les points caractéristiques de cette courbe sont :

- La date d'installation de la sécrétion
- La date d'apparition du pic d'excrétion maximum.
- La durée du pic d'excrétion.
- La hauteur du pic, c'est-à-dire, les valeurs maximales de l'excrétion.
- La limite inférieure des valeurs normales pendant le 1er trimestre.

(Les taux d'excrétion après le pic, au cours des 2e et 3e trimestres, sont beaucoup moins intéressants car il est possible de doser plus facilement les stéroïdes urinaires).

- Installation de la sécrétion

"L'hormone gonadotrope chorionique apparaît dans l'urine presque immédiatement après l'implantation de l'oeuf fertilisé" (VENNING). SMITH, ALBERT et RANDALL (39) voient la gonadotropine chorionique apparaître dans les urines du 19e au 28e jour après les dernières règles avec un maximum de fréquence au 23e jour. L'observation privilégiée de HINGLAIS (21), après insémination artificielle montre une réaction positive des tests à partir du

30e jour (20 UL). Il peut donc être possible de poser le diagnostic biologique de grossesse avant tout retard de règles si l'on utilise des méthodes de concentration de l'urine.

Les résultats que nous possédons sans être aussi précoces témoignent d'éliminations importantes dès le 35e jour. En pratique courante le diagnostic de grossesse peut être fait par la réaction biologique après un retard de règles de dix jours.

- Date d'apparition du pic d'excrétion

La date de survenue du pic d'excrétion maximum varie légèrement avec les auteurs : au 70e jour selon VENNING (46) (test de kératinisation); au 64e selon ALBERT, SMITH et RANDALL (39) (test d'hyperhémie). Nous trouvons un sommet d'excrétion pendant la 8e semaine après les dernières règles soit aux environs du 60e jour, lorsqu'on utilise la Rana Esculenta. HENRY (20), effectuant des dosages sur la Lapine, indique un maximum d'excrétion du 75e au 80e jour.

- Taux d'excrétion maximal

Mais s'il existe comme l'écrit DICZFALUSY un accord général sur la forme de la courbe, il n'en est pas de même pour les taux d'excrétion. Au problème de la variabilité biologique s'ajoutent les difficultés dûes aux différences de techniques d'essai. Selon DICZFALUSY (11) les valeurs rapportées pour le pic d'excrétion varient entre 20.000 et 500.000 UI. Ainsi VENNING (46) donne un maximum de 150.000 UI ; LORAINE (30, 32) utilisant une méthode basée sur l'augmentation de poids de la prostate du Rat impubère trouve des taux de 20.000 à 40.000 UI entre le 40e et le 80ej, de grossesse. ALBERT et BERKSON (1) par le

test d'hyperhémie ovarienne chez la Ratte trouvent des excrétions allant jusqu'à 450.000 UI ; SALVATIERRA (38) par le test de la spermiation de Rana Esculenta trouve entre 70.000 et 300.000 UI dans l'urine pendant le premier trimestre. La courbe que nous publions à partir de Rana Esculenta montre à la 8e semaine des valeurs situées entre 14.000 et 350.000 UI (Fig.I).

Habituellement au 120e jour les taux diminuent : ils sont compris entre 10.000 et 30.000 UI par 24 heures (VENNING). ALBERT et BERKSON (1) ont comparé les données de divers auteurs concernant l'excrétion de HCG dans l'urine pendant la deuxième moitié de la grossesse : dans un petit nombre de cas normaux une augmentation limitée de l'excrétion de HCG urinaire a été observée par plusieurs auteurs juste avant la délivrance (SMITH et SMITH - 40), (HASKINS et SHERMAN - 18) (SALVATIERRA - 37). D'autres auteurs n'ont pas observé cette élévation : (JONES - 27), (LORAINE - 30), (ALBERT et BERKSON - 1). Après la délivrance, l'hormone gonadotrope chorionique disparaît de l'urine en à peu près trois jours (ALBERT et BERKSON - 1), (HINGLAIS -21).

(b) Remarques sur la méthode utilisée pour établir la courbe d'excrétion normale de la gonadotrophine chorionique

Le plus souvent les auteurs ont procédé à des dosages répétés dans un petit nombre de grossesses normales : VENNING a suivi six grossesses ; de même ALBERT et BERKSON ont pratiqué 178 déterminations chez 25 patientes. Nous sommes partis d'un matériel différent.

Nous disposions d'un grand nombre (918) de

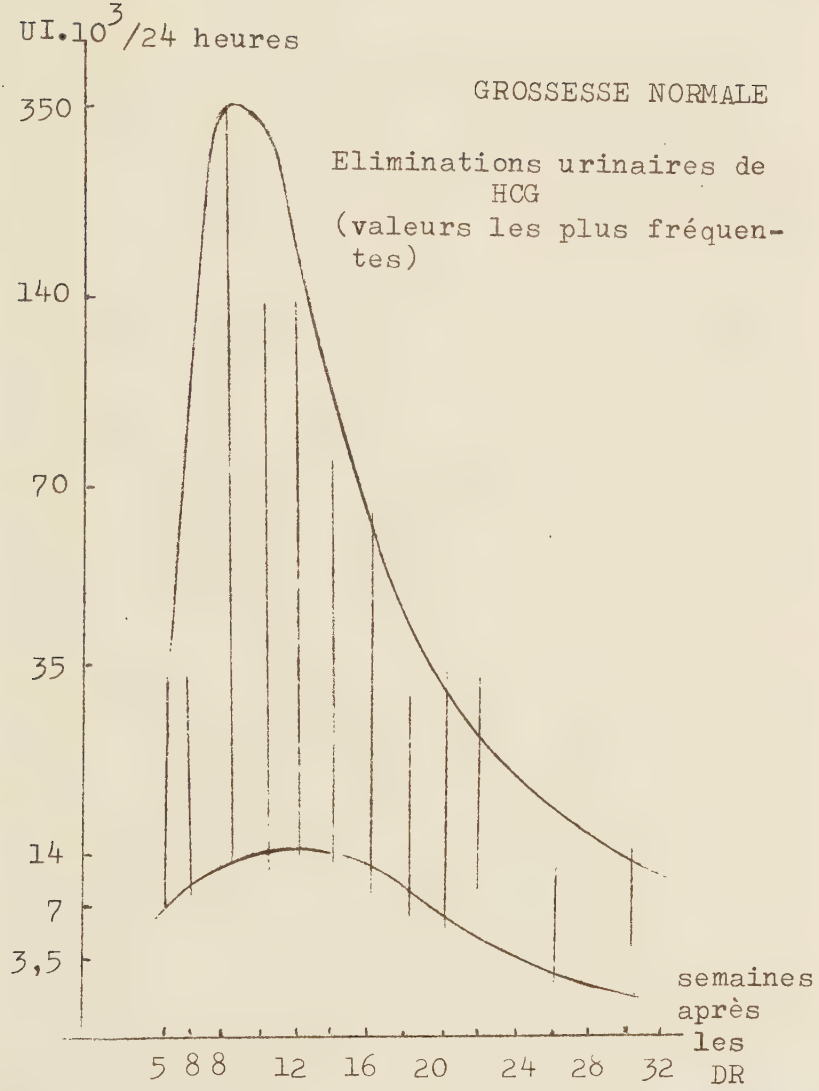

Figure I

Diagramme des fréquences des taux urinaires de HCG, dosés sur Rana Esculenta, au cours de grossesses normales (490 dosages)

cas de grossesses qui n'avaient eu que quelques dosages pendant leur évolution. D'autre part, ces dosages étaient en fait des évaluations semi-quantitatives qui sont celles dont on dispose pour l'usage clinique. Ces dosages fournissent une valeur approximative comprise entre une limite supérieure et une limite inférieure. L'approximation est à un facteur 2 près. Dans la courbe d'excrétion de HCG urinaire au cours de la grossesse normale que nous avons tracée à partir de 490 dosages effectués sur la Grenouille (Fig.I) nous représentons les résultats sous forme de traits verticaux et non sous forme de points comme le font les auteurs qui utilisent des méthodes précises applicables seulement à la recherche. Chaque trait vertical représente les limites entre lesquelles nous rencontrons les valeurs les plus fréquentes (80 p.cent de l'ensemble des valeurs). Les valeurs correspondent à des tranches d'âge de deux semaines.

Nous constatons que la courbe (Fig.I) que nous publions, tracée à partir de données fournies par une méthode d'utilisation courante, présente sensiblement le même aspect que celles établies grâce à des méthodes peu usitées en clinique comme le test de kératinisation vaginale chez la Ratte ou encore l'augmentation de poids de la prostate ventrale chez le Rat. Nous avons, à la différence de certains auteurs, figuré les limites inférieures des valeurs normales, qui sont d'un grand intérêt pour le clinicien au même titre que les valeurs exagérément élevées.

b) Concentrations sériques d'hormone gonadotrope

La concentration dans le sérum suit la même courbe que celle dans l'urine (VENNING), et certains auteurs, comme HINGLAIS (21), pré-

fèrent le sérum à l'urine et ramènent les résultats à 1.000 ml. L'inconvénient d'utiliser le sérum est qu'au delà de 4 ml on provoque souvent la mort de l'animal et qu'il ne permet pas de descendre au-dessous de 250 unités Lapine. Les protéines sériques peuvent sensibiliser la réponse à HCG dans certaines épreuves biologiques (hyperhémie), alors qu'elles ne modifient pas les résultats fournis par l'emploi du test de la prostate ventrale ou de la vésicule séminale du Rat, ALBERT (1), BORTH (5), SALVATIERRA (38), MADDOCK (34), LORAINE (32), DICZFALUSY (12). Il en résulte, dans ces cas, que pour une même quantité de HCG l'activité du sérum est supérieure à celle de l'urine ou de solutions salines de la préparation concentrée. L'avantage de l'urine n'est plus contestable lorsque la concentration de l'hormone est inférieure à 500 unités Lapine par litre. Avec l'urine on peut descendre à 100 UL et avec des extraits urinaires on peut rechercher des taux encores plus bas (3UL). Les résultats sont rapportés au volume urinaire nycthéméral. L'inconvénient qui peut provenir d'un recueil insuffisant est évité par le dosage de la créatinine urinaire. Un autre avantage des dosages urinaires serait de réfléter plus étroitement les variations de la production hormonale. En effet les variations de concentration urinaire d'HCG ne dépendraient pas de la fonction rénale mais plutôt du taux de production ou d'inactivation de HCG (DICZFALUSY 11).

Des courbes donnant les taux sériques de HCG en fonction de l'âge de la grossesse ont été publiées par divers auteurs (SMITH, ALBERT, et RANDALL 39 ; HINGLAIS 21).

On a pu de même tracer une courbe des concentrations placentaires en HCG qui affecte

la même allure que les courbes sériques et urinaires (DICZFALUSY).

D) Insuffisance hormonale en HCG : notion d'hypoplacentose

Dans le but de fournir aux cliniciens un moyen biologique de surveillance de la grossesse, les différents auteurs se sont efforcé de délimiter des zones d'insuffisance hormonale témoignant soit de sa souffrance, soit de la mort de l'oeuf.

On admet communément que, pendant le premier trimestre, la mort de l'oeuf peut être affirmée pour une excrétion quotidienne de HCG inférieure à 500 UI ; pour des taux compris entre 500 et 1.000 UI la grossesse est considérée comme compromise. (Extrait d'un recueil de constantes à l'usage du praticien).

Pour HINGLAIS on peut affirmer la mort de l'oeuf si les dosages révèlent moins de 500 UL (#3.500 UI) par litre de sérum, du 21e jour jusqu'à la fin du 2e mois de grossesse. Ce chiffre s'abaisse à 50 UL du 4e au 9e mois de la grossesse. De même il note 50 p.cent d'avortements pour des taux de 1.500 à 2.500 UL du 21e jour au 2e mois ; pour des taux inférieurs à 1.500 UL de 2 ½ à 4 mois ; et, pour des taux inférieurs à 500 UL pendant la dernière partie de la grossesse (HINGLAIS 21).

HENRY (20) n'admet la quasi certitude de la mort de l'oeuf que pour des taux inférieurs à 100 UL sauf durant le troisième trimestre de la grossesse où les excrétions peuvent être plus faibles. Du 30e au 90e jour après les dernières règles, des taux entre 200 et 500 UL

par 24 heures lui paraissent incompatibles avec une survie de l'œuf. En dehors de cette période ces taux doivent inciter à une surveillance particulière.

Nous avons repris cette question, d'une part en nous aidant de la courbe d'excrétion de HCG au cours de la grossesse normale, qui nous donne les limites inférieures des valeurs normales les plus fréquemment rencontrées ; d'autre part, nous avons porté sur un graphique (Fig.II) les taux de HCG mesurés au cours des 16 premières semaines après les dernières règles dans 431 cas de grossesses. Les éliminations inférieures à 500 UR ont toujours été mesurées à nouveau par le test de Friedman.

Nous avons distingué les grossesses qui ont continué d'évoluer (représentées par des cercles clairs) et celles qui se sont interrompues dans les six semaines après le dosage (représentées par des points noirs). Nous avons réparti les grossesses en tranches d'âge de deux semaines et nous avons retenu comme valeur la limite inférieure de chaque dosage.

Si l'on se réfère à la courbe d'excrétion de HCG au cours de la grossesse normale, on constate que la limite inférieure des valeurs normales passe de 1.000 UR (7.000 UI) à la 6e semaine à 2.000 UR (14.000 UI) vers les 8-10-12e semaines pour redescendre à 1.000 UR à la 16e semaine.

Sur le graphie (Fig.II) nous avons délimité une zone où l'avortement survient dans la totalité des cas, et une zone où la fréquence des fausses couches est encore anormalement élevée (plus de 20 p.cent des cas). La première zone a pour limite supérieure 100 UL (700 UI) pendant les 5e et 6e semaine après

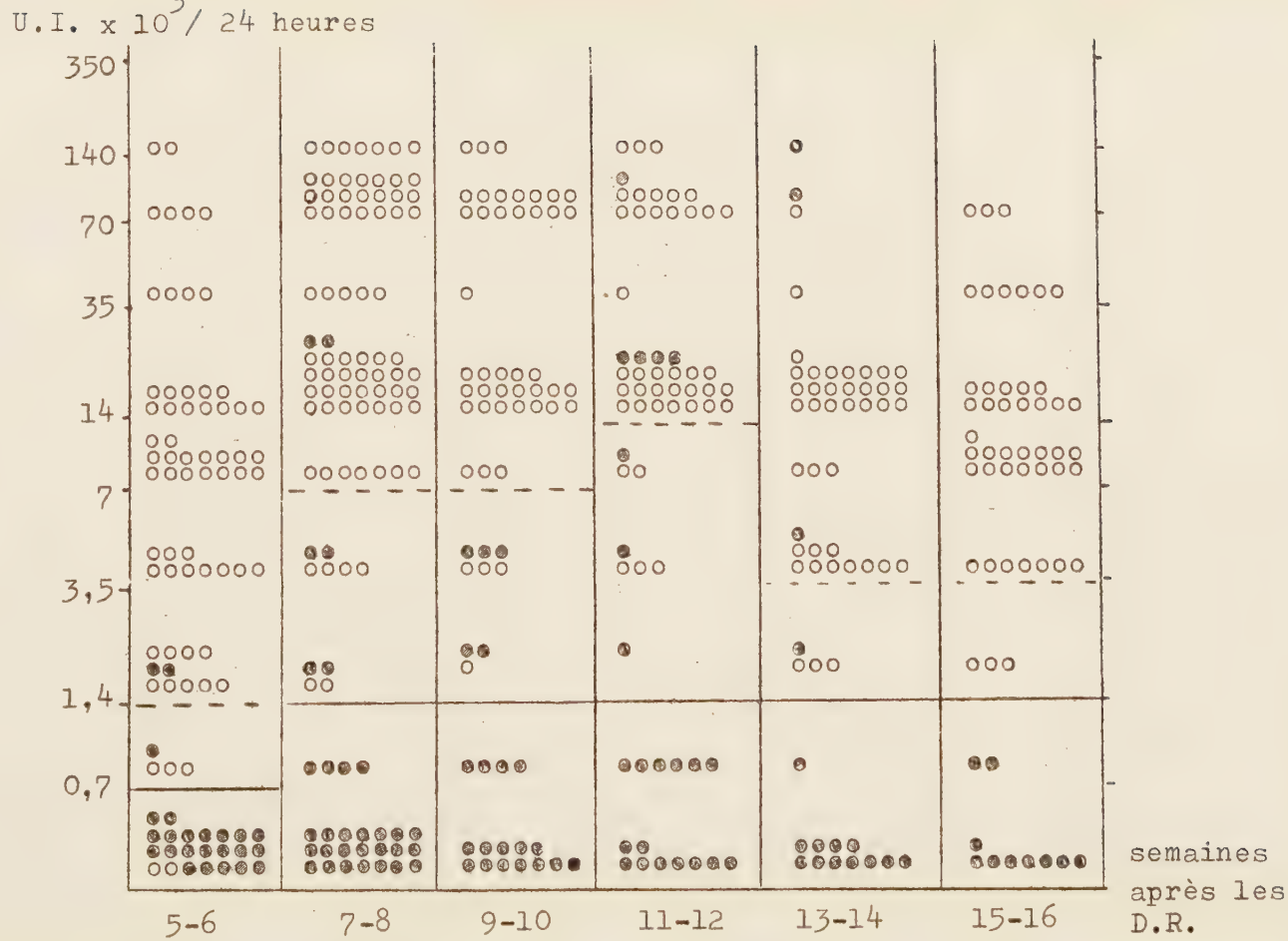

Figure II

Evolution des grossesses en fonction du taux de HCG

les dernières règles (avec cependant quelques exceptions correspondant à des retards de sécrétion prolanique en rapport vraisemblablement avec un retard de la nidation), et 200 UL de la 7e à la 16e semaine. La zone dite de grossesse menacée correspond à des taux de HCG compris entre 100 et 200 UL à la 6e semaine, de 200 à 1.000 UL de la 7e à la 10e semaine, de 200 à 2.000 UL à la 11-12e semaine, et de 200 à 500 ULde la 13e à la 16e semaine.

Au delà du troisième mois de la grossesse des taux très bas sont possibles et la valeur pronostique du dosage de la gonadotrophine chorionique devient minime. C'est le dosage des stéroïdes urinaires qui permet, alors, d'apprécier la vitalité de l'oeuf et de porter un pronostic.

Les chiffres que nous avançons sont très proches de ceux de HENRY (20), la seule différence est que nous n'accordons pas une signification aussi nettement péjorative à un taux de gonadotrophine compris entre 200 et 500 UL du 30e au 90e jour. En effet le pic d'excrétion ne survient pas à date fixe, il peut être de courte durée, et, il se produit parfois, juste après ce pic une dépression relative et éphémère. Ce n'est que la constatation à plusieurs dosages répétés de taux faibles de HCG qui permet de porter un pronostic pessimiste. Dans ces cas le dosage simultané des stéroïdes urinaires peut rendre les plus grands services. Ainsi l'affirmation d'HINGLAIS qui considère comme interrompue toute grossesse ayant moins de 500 UL de gonadotropine chorionique, nous paraît excessive. Nous donnons ici deux exemples de grossesses ayant évolué normalement et qui ont présenté à un moment donné une élimination de gonado-

tropine inférieure à la normale. (Dans l'exemple il s'agit d'éliminations comprises entre 200 et 500 UL, c'est-à-dire 1.400 à 3.500 UI). Dans le premier cas (n°1) c'est au cours de la 7e semaine que nous constatons une élimination subnormale. Il s'agit dans ce cas d'un retard de la sécrétion de gonadotropine comme l'a confirmé l'apparition du pic d'excrétion à la 13e semaine. Dans le cas n°2, après une installation rapide de la sécrétion gonadotrophique dès la 7e semaine, c'est à la 10e semaine que l'élimination de HCG est insuffisante. Les stéroïdes dosés en même temps sont normaux en ce qui concerne les oestrogènes ; il existe une insuffisance lutéale modérée. Les dosages des stéroïdes pratiqués ultérieurement sont strictement normaux (Fig.III).

Le graphique(Fig.II) montre deux cas de grossesses qui évoluent avec des taux inférieurs à 100 UL. Il s'agit de déterminations faites très tôt, respectivement au 36e et au 41e jours après les dernières règles, et dans ces deux cas le diagnostic de grossesse pouvait être affirmé par les dosages des stéroïdes qui étaient normaux.

°°°

Figure III

Exemples d'éliminations faibles de HCG au cours du premier trimestre.

II - LES STEROIDES URINAIRES : OESTROGENES ET PREGNANDIOL

A) Méthodes de dosage

Dans le lot de grossesses que nous avons rassemblées pour ce travail il avait été procédé simultanément, et sur les mêmes urines, non seulement au dosage de gonadotropine chorionique mais aussi à celui des stéroïdes : oestrogènes totaux et prégnandiol.

a) Dosage des phenolstéroïdes urinaires (PS)

Les principaux oestrogènes urinaires sont l'oestriol (O_3), l'oestrone (O_1) et le 17-β oestradiol (O_2). On définit un rapport $\frac{O_3}{O_1+O_2}$ voisin de l'unité en dehors de la grossesse et qui s'élève progressivement après la 12e semaine, jusqu'à 10 près du terme. L'excrétion urinaire, principalement sous forme de glycuroconjugués, correspond à une fraction constante égale à 20-25 p.cent des oestrogènes sécrétés par l'organisme. L'ensemble des oestrogènes qui est dosé dans l'urine est dénommé également phénolstéroïdes. La méthode employée au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture est celle de JAYLE et coll. (26). Les phénolstéroïdes conjugués des urines fraîches sont hydrolysées par la β -glucuronidase d'Helix Pomatia pendant 18 heures à 37°. Les extraits éthérés, lavés par une solution de carbonate de Na concentrée, sont séparés en fraction phénolique et en fraction neutre par la soude normale (NaOH N).

Si la quantité de phénolstéroïdes contenue dans l'urine est inférieure à 100 µg par litre (que ce soit en l'absence de grossesse, en cas d'insuffisance folliculinique ou au tout début d'une grossesse normale) on procède à une saponification de l'extrait phénolique. Après extraction par l'éther on pratique sur l'extrait sec la réaction de Kober modifiée selon JAYLE et al. (26) qui consiste à chauffer les oestrogènes avec de l'acide sulfurique en présence d'hydroquinone. Après refroidissement, il se développe une coloration rose que l'on mesure photométriquement à 476, 516, et 556 m µ . L'application de l'équation d'Allen

$$(D.C. = D.O._{516} - \frac{D.O._{476} + D.O._{556}}{2})$$

permet d'éliminer la majeure partie des interférences dûes aux chromogènes urinaires. Les résultats sont exprimés en équivalents d'oestrone (exprimés en µg) en se rapportant à une courbe d'étalonnage.

La sensibilité de la méthode est de 15 µg/1000 pour l'oestriol et pour l'oestrone. Si l'on se réfère pour apprécier la spécificité et la précision à la méthode chromatographique de Brown on s'aperçoit que pour des taux de phénolstéroïdes compris entre 50 et 100 µg pour 1000 la précision et la spécificité sont satisfaisantes, qu'elles deviennent très bonnes au-dessus de 100 µ g pour 1000 ml et qu'entre 20 et 50 µ g les indications fournies sont encore suffisantes pour l'usage clinique. (JAYLE et coll. 50). Les résultats sont exprimés en oestrogènes totaux. Dans la pratique courante on ne sépare pas les oestrogènes en leurs différentes fractions. (Bien que des auteurs aient signalé une variation plus précoce de l'oestriol).

b) Dosage du prégnandiol urinaire

Les principaux métabolites urinaires de la progestérone sont le prégnandiol, le prégnanetriol et la prégnanolone. Ils sont excrétés sous forme de dérivés phycuroconjugués.

Le dosage est pratiqué par la méthode de CREPY et JAYLE (8) : Après hydrolyse enzymatique on extrait les métabolites de la progestérone par un mélange éther-éthanol. Le complexe prégnandiol (composé surtout de prégnandiol et de prégnanetriol) est précipité par un mélange hydro-éthanolique selon la technique d'Astwood-Jones, et on réalise sur l'extrait éthanolique à sec la réaction de Talbot à l'aide de l'acide sulfurique concentré. La coloration jaune orangé est mesurée au photomètre à 390, 430, et 470 mμ . On applique comme précédemment l'équation de correction d'Allen et l'on se réfère à une courbe d'étalonnage établie avec le prégnandiol. La comparaison avec la méthode de référence de Klopper et Brown, montre une concordance satisfaisante. Les valeurs exprimées en complexe prégnandiol (CPG) sont supérieures de 1 à 2 mg aux taux de prégnandiol (PG), lorsque ceux-ci sont inférieurs à 15 mg pour 1000, au-delà la corrélation est excellente.

B) Courbes d'excrétion des stéroïdes urinaires (PS et CPG) au cours de la grossesse normale

Nous reproduisons (Fig.IV et V) les éliminations du CPG et des phénolstéroïdes (données du Laboratoire de l'Ecole de Puériculture) au cours de la grossesse normale. A titre indicatif, nous y avons porté les valeurs moyennes obtenues à partir de notre échantillon

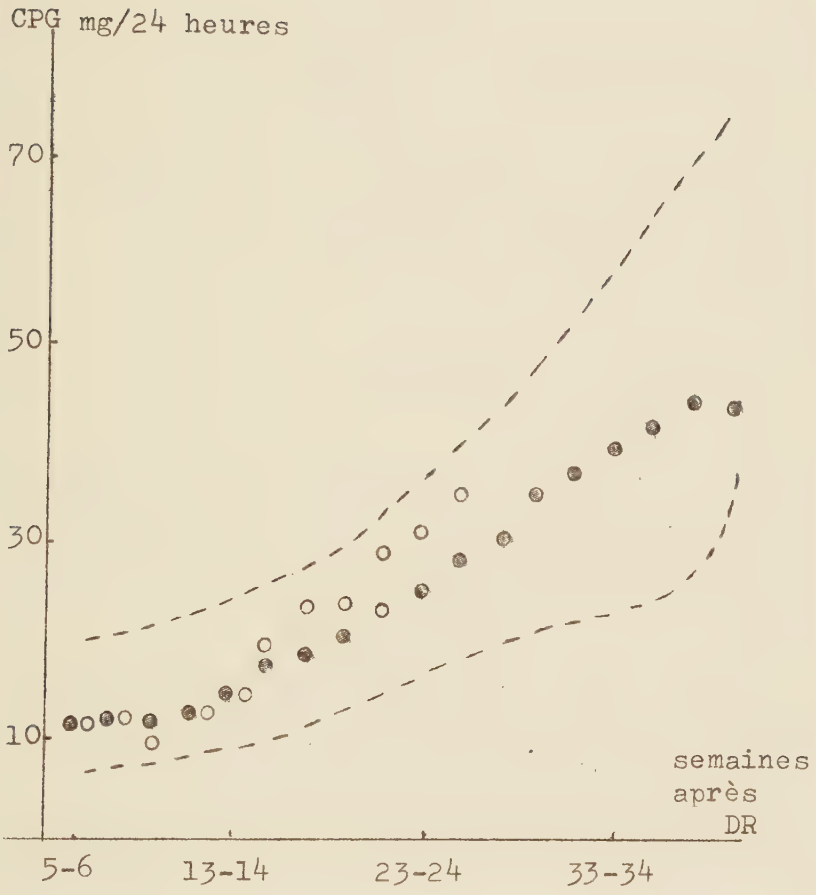

Figure IV

Elimination du complexe-pregnandiol au cours de la grossesse normale, selon Jayle, Crépy et al.

(Courbes continues : valeurs extrêmes supérieures et inférieures ;
Points noirs : moyennes des valeurs ;
Points blancs : moyennes de notre échantillon)

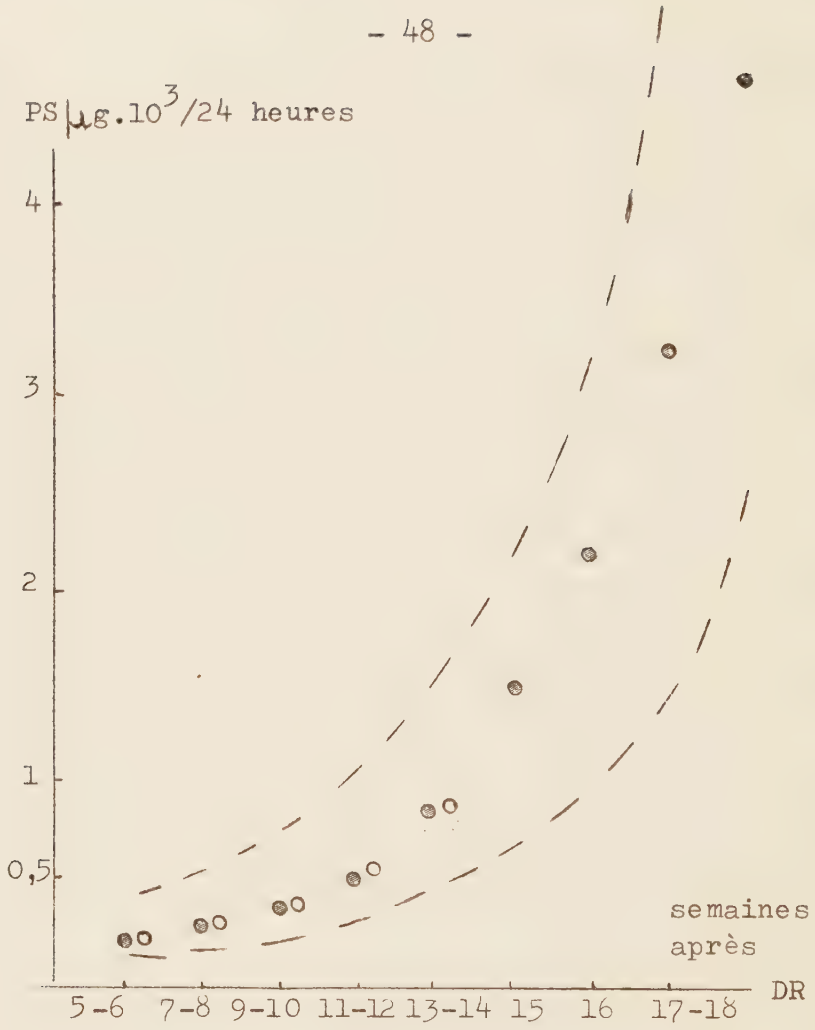

Figure V

Excrétion des oestrogènes totaux, exprimés en phénolstéroïdes, au cours de la grossesse normale (données du Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture)

(Courbes continues : valeurs extrêmes supérieures et inférieures ;
points noirs : moyennes des valeurs
points blancs : moyennes des valeurs de notre échantillon)

de grossesses normales.

La forme générale de ces courbes montre une croissance progressive des taux d'élimination du début à la fin de la grossesse. On note un élargissement de l'aire définie par les valeurs extrêmes quand on s'approche du terme de la grossesse. La courbe d'excrétion du CPG est en plateau pendant les premières semaines.

C) Définition des trois degrés d'insuffisance folliculinique et lutéale

Nous avons défini, en ce qui concerne l'hormone gonadotrope chorionique, des zones d'excrétion insuffisantes. Nous procèderons de même pour les éliminations des stéroïdes urinaires : oestrogènes et prégnandiol.

Nous avons repris la classification adoptée par JAYLE et coll. (25) qui distingue trois degrés d'insuffisance folliculinique ou lutéale : une insuffisance du premier degré ou modérée ; une insuffisance du second degré ou sévère ; une insuffisance du troisième degré dite absolue.

L'insuffisance absolue correspond à des taux de phénolstéroïdes et de prégnandiol analogues à ceux rencontrés pendant les dix premièrs jours du cycle menstruel, c'est-à-dire inférieurs à 20 µg pour les PS et à 2 mg pour le CPG par 24 heures.

Nous avons figuré dans le tableau I les limites normales des taux de CPG et les trois degrés d'insuffisance lutéale, correspondant à la période entre le début de la 5e semaine, et la fin de la 16e semaine. Pendant cette

TABLEAU I

Définition du degré d'insuffisance folliculinique au cours de grossesses âgées de 5 à 16 semaines

Catégorie	Phénolstéroïdes (µg par 24 heures)						
	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15	16
EN	< 300 ⩾ 85	< 490 ⩾ 135	< 690 ⩾ 190	< 1.000 ⩾ 275	< 1.730 ⩾ 475	< 2.000 ⩾ 600	< 3.000 ⩾ 1.050
IFM	< 85 ⩾ 40	< 135 ⩾ 70	< 190 ⩾ 95	< 275 ⩾ 150	< 475	< 600	< 1.050
IFS	< 40 > 20	< 70 > 20	< 95 > 20	< 150 > 20	> 20	> 20	> 20
IFA	⩽ 20	⩽ 20	⩽ 20	⩽ 20	⩽ 20	⩽ 20	⩽ 20

période les taux d'excrétion du CPG sont sensiblement stationnaires, alors que la courbe d'excrétion des phénolstéroïdes est ascendante. De sorte que les insuffisances folliculiniques du premier et du deuxième degré ont des limites qui varient en fonction de l'âge de la grossesse Tableau II.

Tableau II

Définition du degré d'insuffisance lutéale au cours de grossesses âgées de 5 a 16 semaines

Catégorie	Complexe-Prégnandiol (g/24 heures)					
	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16
EN	< 20 ⩾ 6	< 22 ⩾ 6	< 26 ⩾ 7	< 22 ⩾ 7,5	< 23 ⩾ 8,5	< 26 ⩾ 10
ILM	< 6 ⩾ 4	< 6 ⩾ 4	< 7 ⩾ 4	< 7,5 ⩾ 4	< 8,5	< 10
ILS	< 4 > 2	< 4 > 2	< 4 > 2	< 4 > 2	> 2	> 2
ILA	⩽ 2	⩽ 2	⩽ 2	⩽ 2	⩽ 2	⩽ 2

DEUXIEME PARTIE

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

-:-

I - INTERET DIAGNOSTIQUE DES DOSAGES DE HCG ET DES PHENOLSTEROIDES

L'intérêt des réactions basées sur la mise en évidence de l'hormone gonadotrope chorionique, dans l'urine ou le sérum, pour le diagnostic de la grossesse, n'est plus à démontrer. Bien que les méthodes immunologiques tendent actuellement à s'implanter, les réactions biologiques qui donnent une réponse du type "tout ou rien" chez l'animal adéquat, restent des méthodes de choix, pour la clinique.

Le succès de ces réactions repose sur leur spécificité quasi absolue : "L'éjection de spermatozoïdes chez la Grenouille mâle est une réaction spécifique de l'hormone gonadotrope chorionique" (LAJOS et coll. 28). GALLI-MAININI (15), dans son article princeps donne sur 2.661 cas de grossesses, 98 p.cent de résultats positifs, et en cas d'absence de grossesse des résultats négatifs exacts dans 100 p.cent des cas. Rana ne réagit ni aux oestrogènes, androgènes, métabolites de la progestérone, ni même à la gonadotrophine hypophysaire (GODTS, MIGHORST (16)) ou à d'autres facteurs aspécifiques de l'urine.

Un autre caractère, du plus grand intérêt, est l'extrême sensibilité de la réaction puis-

que une quantité de gonadotropine supérieure à 15 UL (≠ 100 UI) permet d'affirmer l'origine choriale de l'hormone, HINGLAIS (21). Au moment du maximum d'excrétion, l'injection de 0,1 ml d'urine permet, dans les cas normaux, de caractériser l'hormone gonadotrope placentaire. Au cours des deux premiers mois l'excrétion gonadotrope passe en moyenne de 1 à 1.000.

Nous avons vu, en outre, l'extrême précocité d'apparition de HCG dans l'urine au début de la grossesse (VENNING 46, HINGLAIS 21).

Alliés à une grande facilité, et rapidité d'exécution, et, à un prix de revient modique, ces caractères font de la réaction biologique de grossesse, que ce soit sur la Grenouille par le test de spermiation, ou sur la Lapine par l'ovulation provoquée, une méthode de référence.

Cependant, des auteurs ont depuis plusieurs années cherché d'autres moyens diagnostiques qui puissent, si non se substituer entièrement, du moins apporter une confirmation dans les cas douteux. Nous ne nous attarderons pas sur les nombreux tests chimiques ou humoraux, dont on trouvera la liste dans le Rapport de CHEYMOL et HENRY (7) et qui se sont révélés sans grand intérêt. C'est tout naturellement aux sécrétions hormonales qui sont étroitement liées à l'état de gravidité, c'est-à-dire, oestrogènes et métabolites de la progestérone, que l'on s'est adressé. Si le dosage du prégnandiol s'est révélé infidèle pour le diagnostic de grossesse, c'est que l'élévation, au cours des deux premiers mois, du taux du prégnandiol est lente. Inversement, le dosage des phénolstéroïdes est beaucoup plus intéressant car la progression de l'élimination

est, dans ce cas, voisine de 10. JAYLE et coll. (25) ont montré qu'un taux de phénolstéroïdes supérieur à 55 microgrammes par 24 heures est un test diagnostique de grossesse. D'autres auteurs, comme GELLER, exigent des chiffres un peu plus élevés, supérieurs à 65 microgrammes par 24 heures.

Sur 172 déterminations en début de grossesse, au cours des cinquième et sixième semaines après les dernières règles, nous relevons 153 cas où les dosages de HCG et des PS sont concordants (133 résultats positifs et 20 négatifs), et 19 cas où il existait une discordance entre les phénolstéroïdes et HCG. Ces 19 cas se répartissent ainsi :

Dans 5 cas le taux de HCG était inférieur à 100 UL et les PS égaux ou supérieurs à 55 microgrammes. De ces 5 cas un seul correspondait à une absence de grossesse. Des 4 cas restants, deux ont évolué normalement, et deux ont fait une fausse couche dans les semaines qui ont suivi.

Dans 14 autres cas les taux de HCG permettaient d'affirmer la grossesse et les taux des phénolstéroïdes étaient inférieurs à 55 microgrammes. De ces 14 cas, 7 ont évolué normalement et 7 ont fait une fausse couche.

Si on compare ces deux critères diagnostiques de grossesse, d'une part un taux de HCG supérieur à 100 UL, et, d'autre part des PS supérieurs à 55 microgrammes, on constate que, certes, les phénolstéroïdes sont un peu plus souvent en défaut que la gonadotrophine mais que dans ces cas la proportion de fausses couches est anormalement élevée ce qui nous confirme l'intérêt pronostique des oestrogènes. Un inconvénient important des PS

est les réactions faussement positives par hyperfolliculinurie, ce qui en limite l'utilisation dans la surveillance des stérilités.

°°°

II - INTERET PRONOSTIQUE DES DOSAGES DE LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE DES OESTROGENES ET DU PREGNANDIOL

A) Notion d'avortement endocrinien

Maintenant que l'on a fait justice de l'idée ancienne qui attribuait à tout avortement spontané une origine syphilitique, la tendance actuelle est de rapporter tout avortement habituel à une origine endocrinienne. En fait les causes des avortements à répétition sont multiples et pas toujours élucidées.

Tantôt, la cause est cliniquement décelable: il peut s'agir soit d'une anomalie purement locale. Ce peuvent être des malformations utérines, dont la plus fréquente est l'hypoplasie utérine, ou encore des utérus cordiformes, à éperon, doubles ou cloisonnés. Certaines rétroversions utérines fixées, certains myomes sont abortifs. Enfin des lésions de l'isthme et du col, comme la béance de l'isthme chez la multipare, peuvent être en cause.

Les avortements à répétition peuvent être aussi sous la dépendance d'une cause générale : syndrome vasculo-rénal par hypertension artérielle, néphrite chronique ou diabète (dont le rôle est encore discuté).

Mais le plus souvent, l'examen clinique n'est pas explicite et c'est alors que l'on

se tourne vers le groupe important des avortements endocriniens. L'étude hormonale des avortements endocriniens peut être faite, soit par la méthode des dosages chimiques (que nous avons utilisés pour ce travail), soit par la méthode cyto-hormonale des frottis vaginaux, moins précise et exposée à des causes d'erreur dues aux infections locales à trichomonas ou à monilia fréquentes chez la femme enceinte.

B) Rappel de travaux antérieurs

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de l'intérêt clinique des dosages hormonaux au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre chez les femmes sujettes aux avortements à répétition ou présentant des hémorragies.

Nous en rappellerons les conclusions avant d'exposer les résultats que nous avons obtenus.

En 1960, JAYLE (et coll.) a publié une étude portant sur 553 grossesses qui avaient eu des dosages hormonaux (PS et CPG) pendant les 12 premières semaines après les dernières règles. Ce travail faisait suite lui-même à un précédent publié en 1953 (24, 25) et portant sur 387 grossesses.

Dans ce travail, les grossesses ont été réparties en trois catégories :

La première regroupant 85 grossesses qui présentaient une insuffisance folliculinique ou lutéale absolue.

La seconde avec 140 cas de grossesses ayant une insuffisance folliculinique ou lutéale sévère.

Et la troisième rassemblant 180 cas de grossesses avec des dosages normaux et 148 cas avec une insuffisance folliculinique ou lutéale modérée.

Des conclusions, on peut retenir : la possibilité d'affirmer l'interruption de la grossesse, en cas d'un tableau de menace de fausse couche avec métrorragies, lorsque :

- le taux de CPG est dans la zone d'insuffisance absolue, c'est-à-dire, inférieur ou égal à 2 mg/24 heures).

- lorsque le taux des PS étant en insuffisance absolue (< 20 µg) le taux du CPG est en insuffisance sévère (< 4 mg).

L'absence de métrorragies entraîne un pronostic moins sombre, et c'est alors seulement quand le CPG et les PS sont simultanément dans la zone d'insuffisance absolue que l'on peut affirmer la mort de l'oeuf.

Dans le cas d'insuffisance sévère portant sur le taux des PS ou du CPG, on remarque la valeur pronostique nette des phénolstéroïdes. En effet une insuffisance folliculinique sévère entraîne un pourcentage élevé de fausses couches, alors que l'insuffisance lutéale sévère associée à des taux normaux ou modérément insuffisants des phénolstéroïdes a un pronostic relativement favorable.

Lorsque l'élimination du CPG et des PS est modérément insuffisante ou normale, seul le niveau des phénolstéroïdes a une incidence sur le pronostic. On note alors que l'aggravation du pronostic lié à l'existence de métrorragies ne s'observe pas si les dosages des PS et du CPG sont tous les deux normaux.

Dans le même article, les auteurs envisagent également l'intérêt diagnostique du dosage des phénolstéroïdes, et le cas des avortements par hyperandrogénie.

PALMER et ROBEL (36) rapportent, en 1960, leur expérience de "l'intérêt clinique du dosage du PG, des PS et des 17-CS chez les femmes sujettes aux avortements du premier trimestre". Sur un lot de 92 femmes ayant eu 107 grossesses, ils constatent que lorsque l'insuffisance lutéale absolue s'associe à une insuffisance folliculinique absolue, dans tous les cas la fausse couche est inévitable. Dans les cas d'insuffisance modérée, c'est le degré d'insuffisance folliculinique qui conditionne le pronostic.

BECLERE en 1960 (4) étudie l'intérêt des dosages de HCG dans le pronostic des avortements spontanés, mais, bien qu'il pratique le dosage simultané de HCG et des stéroïdes urinaires, PS et CPG, il ne compare pas la valeur pronostique de ces deux déterminations.

C'est ce qui va faire l'objet de la dernière partie de notre travail.

C) Matériel et méthodes

D'un pool de 769 grossesses ayant eu, au moins une détermination simultanée de l'hormone gonadotrope et des stéroïdes urinaires, au cours des 16 premières semaines après les dernières règles, nous en avons retenues 509 dont nous avons pu connaître l'évolution.

Pour apprécier cette évolution nous n'avons pas exigé la continuation de la grossesse jusqu'à terme. Nous nous sommes contentés d'une

évolution pendant les 16 premières semaines ou pendant au moins six semaines après le dernier dosage. De même, nous n'avons tenu compte que des avortements qui sont survenus au cours des 16 premières semaines ou six semaines, au plus tard, après le dernier dosage. L'évolution a été suivie, soit cliniquement, soit biologiquement.

La période à laquelle nous nous sommes limités, du premier trimestre de la grossesse, est celle où les éliminations de HCG sont appréciables facilement par les méthodes que nous utilisons pour la clinique. En effet, comme nous l'avons déjà vu, au cours des deuxième et troisième trimestres, les taux de HCG peuvent devenir très faibles, de l'ordre de 20 à 50 UL sans qu'ils présentent de signification fâcheuse pour le pronostic de la grossesse.

Les techniques de dosages sont celles que nous avons exposées dans la première partie. Pour HCG, le test de Friedman sur la Lapine et le test de spermiation de la Grenouille; en ce qui concerne les oestrogènes, la méthode de JAYLE, basée sur la réaction de Kober; le prégnandiol est dosé par la méthode de CREPY et JAYLE qui fait appel à la précipitation du complexe prégnandiol par la technique d'ASTWOOD-JONES et à la réaction de Talbot.

A cause des variations importantes des taux d'excrétion hormonale, en fonction de l'âge de la grossesse, nous avons dû pour établir une comparaison, procéder à une classification en excrétions normales et insuffisantes.

Pour ce qui est des stéroïdes, nous avons repris la classification de JAYLE en insuffi-

sances folliculiniques et lutéales du premier degré ou modérées (IFM et ILM), du deuxième degré ou sévères (IFS et ILS) et du troisième degré ou absolues (IFA et ILA). Les limites des excrétions normales et des trois degrés d'insuffisance sont indiquées dans les tableaux I et II.

Nous avons classé les excrétions de HCG en normales ou insuffisantes, sans distinguer parmi les insuffisances celles qui correspondent à la certitude de la mort de l'oeuf et celles qui correspondent seulement à un pronostic réservé. (Les limites en sont notées dans le tableau III). Cette perte d'information nous a été imposée par le faible effectif de certaines catégories qui risquait d'enlever tout intérêt à la statistique.

De même, nous n'avons pas distingué les cas qui présentaient des hémorragies de ceux pour lesquels les dosages n'avaient été prescrits que par suite des antécédents obstétricaux de la femme.

Chaque grossesse n'entre dans la statistique que par une seule détermination. Lorsqu'une grossesse a eu des dosages répétés, nous l'avons fait figurer par le dosage le plus caractéristique.

Malgré la faiblesse numérique de certaines catégories, tous les résultats (Evolutions ou fausses couches) ont été exprimés en pourcentages. Ce mode d'expression, commode, n'a pas ici de signification statistique précise.

TABLEAU III.

Définition du degré de l'insuffisance gonadotrophique au cours de grossesses âgées de 5 à 16 semaines

CATEGORIES	AGES EN SEMAINES					
	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16
Eliminations normales (valeurs extr.)	200 à 20.000	1.000 à 50.000	1.000 à 50.000	2.000 à 20.000	500 à 20.000	500 à 10.000
Zone d'hypoplacentose relative	100 à 200	200 à 1:000	200 à 1.000	200 à 2.000	200 à 500	200 à 500
Zone d'insuffisance absolue (mort de l'oeuf)	<100	<200	<200	<200	<200	<200

Les résultats sont exprimés en unités Lapine (UL)
Nous rappelons que I UL $\neq$ 7 UI.

D) Résultats

Nous avons, tout d'abord, regroupé tous les résultats en trois tableaux où n'apparaissent que les dosages de stéroïdes. Ces tableaux donnent le nombre et le pourcentage de fausses couches et d'évolutions normales.

Le tableau IV rassemble 96 grossesses ayant présenté une insuffisance absolue des oestrogènes ou du prégnandiol (IFA ou ILA) : dans tous les cas on constate l'absence d'évolution.

TABLEAU IV

Pourcentage d'évolutions et de fausses couches dans 96 cas de grossesses avec insuffisance folliculinique ou lutéale absolue

Catégories		Fausses couches		Evolutions	
F	L	Nbre	%	Nbre	%
A	N	2	100	0	0
A	M	8	100	0	0
A	S	7	100	0	0
A	A	57	100	0	0
S	A	20	100	0	0
M	A	2	100	0	0

F = activité folliculinique ; L = activité lutéale ; A = insuffisance absolue ;
S = insuffisance sévère ; N = activité normale.

Le tableau V présente 41 grossesses ayant une insuffisance folliculinique ou lutéale sévère. On constate que le pronostic est sensiblement identique en cas d'insuffisance folliculinique sévère (IFS), que l'insuffisance lutéale associée soit également sévère (25 p. cent d'évolutions) ou seulement modérée (21 p.cent d'évolutions) ; par contre, une insuffisance lutéale sévère qui s'accompagne d'une insuffisance folliculinique modérée a un pronostic légèrement meilleur : 37 p.cent d'évolutions au lieu de 21 p.cent dans le cas IFS + ILM. Le faible effectif des catégories associant une insuffisance sévère d'un stéroïde et une élimination normale de l'autre ne permet pas de conclusions.

TABLEAU V

Pourcentages de fausses couches et d'évolutions dans 41 cas de grossesses avec insuffisance folliculinique ou lutéale sévère

Catégories		Fausses couches		Evolutions	
F	L	Nbre	%	Nbre	%
S	N	0	-	0	-
S	M	11	79	3	21
S	S	12	75	4	25
M	S	5	63	3	37
N	S	I	33	2	66

F = activité folliculinique ; L = activité lutéale ; S = insuffisance sévère ; M = insuffisance modérée ; N = activité normale.

Le tableau VI regroupe 372 grossesses avec des éliminations normales ou modérément insuffisantes (insuffisance du ler degré). Le pronostic est le même quand le taux des oestrogènes présente une insuffisance du ler degré (IFM), associée, soit à une insuffisance lutéale du ler degré (ILM), soit à un taux normal en prégnandiol. (81 p.cent d'évolutions dans le premier cas et 80 p.cent dans le second). On constate un pronostic sensiblement meilleur dans le cas d'insuffisance lutéale modérée avec oestrogènes normaux (100 p.cent d'évolutions) que dans le cas d'insuffisance folliculinique modérée avec prégnandiol normal (80 p.cent d'évolutions).

TABLEAU VI

Pourcentages de fausses couches et d'évolutions dans 372 cas de grossesses normales ou présentant une insuffisance folliculinique ou lutéale modérée

Catégories		Fausses couches		Evolutions	
F	L	Nbre	%	Nbre	%
M	N	4	20	16	80
M	M	3	19	13	81
N	M	0	0	28	100
N	N	8	2,5	300	97,5

F = activité folliculinique ; L = activité lutéale ; M = insuffisance modérée ; N = activité normale.

Ces résultats sont dans leur ensemble en accord avec ceux publiés par JAYLE et coll. (25), surtout avec les cas présents dans la catégorie des grossesses avec hémorragies. Bien que nous n'ayons pas fait cette distinction, la majorité de nos cas avait eu, au minimum, des pertes sanguines légères.

Parmi nos cas, nous n'avons pas relevé d'exemples d'évolution en cas d'insuffisance absolue de l'une ou l'autre des éliminations. Nous résumons l'ensemble de ces résultats dans un tableau (VII) à deux entrées : en ligne, les taux de PS ; en colonne, les taux de CPG.

TABLEAU VII

Pourcentages d'évolutions dans 509 cas de grossesses, en fonction du prégnandiol (CPG) et des taux des phénolstéroïdes (PS)

CPG / PS	I.L.A.	I.L.S.	I.L.M.	T^x normaux
I.F.A.	0% (57)	0% (7)	0% (8)	0% (2)
I.F.S.	0% (20)	25% (16)	21% (14)	(0)
I.F.M.	0% (2)	37% (8)	82% (16)	80% (20)
T^x normaux	(0)	66% (3)	100% (28)	97,5% (308)

Dans chaque case nous avons indiqué le pourcentage d'évolutions et, entre parenthèses, le nombre de cas de chaque catégorie. Cette présentation montre, si on trace la diagonale du tableau, une répartition à peu près symétrique par rapport à celle-ci, ce qui correspond à une corrélation approximative entre les taux de prégnandiol et des oestrogènes. Il existe cependant quelques exceptions: par exemple, il y a nettement plus de cas avec IFS + ILA (20 cas) que de cas avec ILS + IFA (7 cas).

Dans une deuxième étape nous introduisons un troisième paramètre avec le taux de l'hormone gonadotrophique chorionique (HCG). Nous ne distinguons que deux catégories : les taux normaux et insuffisants.

Nous comparerons successivement, en fonction du pronostic, les éliminations de prégnandiol et de HCG (Tableau VIII), les éliminations des phénolstéroïdes et de HCG (Tableau IX), et les éliminations des phénolstéroïdes et du prégnandiol selon que les taux urinaires de HCG sont normaux (Tableau X) ou, au contraire insuffisants (Tableau XI).

-:-

TABLEAU VIII

Pourcentages d'évolutions en fonction des taux de HCG et de CPG, dans 509 cas de grossesses suivies pendant le premier trimestre

CPG / HCG	I.L.A.	I.L.S.	I.L.M.	T^X normaux
T^X insuffisants	0% (72)	14% (14)	10% (10)	28% (7)
T^X normaux	0% (7)	35% (20)	77% (56)	97% (323)

TABLEAU IX

Pourcentages d'évolutions en fonction des taux de HCG et des PS dans 509 cas de grossesses au cours des 16 premières semaines après les dernières règles

PS / HCG	I.F.A.	I.F.S.	I.F.M.	T^X normaux
T^X insuffisants	0% (64)	7% (29)	16,5% (6)	50% (4)
T^X normaux	0% (10)	19% (21)	77% (40)	98% (335)

CPG = complexe prégnandiol ;
PS = phénolstéroïdes ;
HCG = human chorionic gonadotropin.

Des deux tableaux précédents (VIII et IX) il apparaît :

- que le pronostic est meilleur si le taux de HCG est normal, sauf si l'élimination du stéroïde est dans la zone d'insuffisance absolue. Dans ce cas, comme nous l'avons déjà vu, l'évolution est constamment défavorable.

- que le pronostic est directement proportionnel au taux du stéroïde, que le taux de HCG soit normal ou insuffisant. Ceci est plus net en ce qui concerne les oestrogènes que le prégnandiol.

La comparaison des deux tableaux X et XI permet d'apprécier l'influence du taux de HCG sur les données pronostiques obtenues par l'exploration des éliminations de prégnandiol et de folliculine.

Pour établir ces tableaux, comme pour les précédents, nous avons porté en ligne, les trois degrés d'insuffisance folliculinique et dans la dernière ligne les cas qui avaient des taux normaux de phénolstéroïdes ; en colonne, nous avons figuré les trois degrés d'insuffisance lutéale et dans la dernière colonne les éliminations normales du prégnandiol.

TABLEAU X

Pourcentages d'évolutions dans 406 cas de grossesses ayant eu des taux normaux de HCG au cours des 16 premières semaines après les dernières règles

CPG / PS	I.L.A.	I.L.S.	I.L.M.	T^X normaux
I.F.A.	0 % (3)	0% (4)	0% (3)	(0)
I.F.S.	0 % (4)	37% (8)	22% (9)	(0)
I.F.M.	(0)	40% (5)	82% (16)	84% (19)
T^X normaux	(0)	66% (3)	100% (28)	98% (304)

TABLEAU XI

Pourcentages d'évolutions dans 103 cas de grossesses qui ont présenté une insuffisance du taux de HCG au cours des 16 premières semaines après les dernières règles

CPG / PS	I.L.A.	I.L.S.	I.L.M.	T^x normaux
I.F.A.	0% (54)	0% (3)	0% (5)	0% (2)
I.F.S.	0% (16)	12,5% (8)	20% (5)	(0)
I.F.M.	0% (2)	33% (3)	(0)	0% (1)
T^x normaux	(0)	(0)	(0)	50% (4)

La comparaison des tableaux X et XI permet de constater :
- que pour des taux de PS ou de CPG dans la zone d'insuffisance absolue, le taux de HCG n'a aucune valeur pronostique propre. On peut en conclure que le taux des stéroïdes autorise à porter le diagnostic de mort de l'oeuf malgré des taux normaux ou subnormaux de HCG dans un nombre appréciable de cas (10 à 15 p.cent).

- que pour des taux de PS ou de CPG dans la zone d'insuffisance sévère le pronostic n'est nettement plus péjoratif en cas de taux insuffisants de HCG que dans l'éventualité d'insuffisance folliculinique du second degré associée à une insuffisance lutéale du second degré (IFS+ILS). Le pourcentage d'évolutions n'est alors que de 12,5 p.cent contre 37 p. cent si l'activité gonadotrope est normale.

- que, dans les cas qui associent une insuffisance sévère de l'une des éliminations stéroïdiques et une insuffisance modérée de l'autre le pronostic n'est pas sensiblement modifié par le taux de HCG. Le faible nombre de cas ayant une insuffisance de HCG et des taux des stéroïdes normaux n'autorise pas de conclusions statistiquement valables.

Les quatre cas avec stéroïdes normaux et HCG insuffisante correspondent à des dosages très précoces et posent des problèmes diagnostiques que nous avons envisagés.

b) Dissociations entre les taux des stéroïdes et de la gonadotrophine chorionique

Nous nous sommes attachés, dans cette étude, tout particulièrement aux cas qui présentaient une dissociation entre les taux des oestrogènes et du prégnandiol, d'une part, et de la gonadotrophine chorionique, d'autre part.

Nous nous sommes limités au premier trimestre de la grossesse.

α) Fréquence des dissociations

Si l'on s'en tient aux exemples de dissociations nettes, c'est-à-dire, avec des taux normaux de HCG et des taux de stéroïdes ayant, au moins, une insuffisance du second degré d'un des groupes de stéroïdes et une insuffisance du 1er degré de l'autre groupe, ou des taux insuffisants de HCG et des stéroïdes normaux, nous arrivons à un total de 35 cas pour 509 grossesses, soit en pourcentage, approximativement 7 p.cent. Ce pourcentage est vraisemblablement un peu trop élevé : si on ajoute les cas dont l'évolution n'est pas connue, on arrive à un total de 44 sur 769 grossesses ce qui fait 5,7 p.cent.

On peut donc dire que, dans un cas sur quinze à vingt grossesses chez lesquelles on pratique, au cours du premier trimestre, des dosages simultanés de l'hormone gonadotrope et des stéroïdes urinaires, que ce soit à cause des antécédents, ou à cause d'hémorragies et de menace de fausse couche, on constate une discordance nette entre les taux de HCG et des stéroïdes, oestrogènes ou prégnandiol.

β) Répartition des dissociations

Nous avons classé dans les tableaux XII et XIII les différents cas de dissociations observés.

TABLEAU XII

Dissociations : HCG insuffisante, stéroïdes normaux ou modérément insuffisants

STEROIDES	Nbre	EVOLUTIONS	
		PREVISIBLES	OBSERVEES
I.F.M.+ CPG N^{al}	1	80 %	0 %
PS N^{x} + CPG N^{al}	4	97,5 %	50 %

Nous avons porté dans deux colonnes les pourcentages d'évolutions prévisibles d'après les données des tableaux X et XI, et les pourcentages d'évolutions observées.

TABLEAU XIII

Dissociations : HCG normaux, stéroïdes insuffisants

STEROIDES	Nbre	EVOLUTIONS	
		PREVISIBLES	OBSERVEES
I.L.A. + I.F.A.	3	0 %	0 %
I.L.A. + I.F.S.	4	0 %	0 %
I.L.S. + I.F.A.	4	0 %	0 %
I.L.S. + I.F.S.	8	25 %	37 %
I.L.S. + I.F.M.	5	37 %	40 %
I.L.M. + I.F.A.	3	0 %	0 %
I.L.M. + I.F.S.	9	21 %	22 %

De l'observation des deux tableaux XII et XIII on peut dire :

- qu'il existe une prédominance numérique nette des dissociations avec HCG normales et stéroïdes insuffisants (36 cas contre 5 cas au type inverse).

Des 5 cas avec HCG insuffisantes et stéroï-

des normaux, deux ont évolué normalement : les dosages avaient été pratiqués très tôt, au 36e jour. Trois qui se sont terminés par des fausses couches avaient été testés plus tard, aux 41e ,44e et 45e jours après les dernières règles. Dans tous les cas les taux de HCG étaient inférieurs à 100 UL. Ce qui confirme l'intérêt pour le diagnostic de la mort de l'oeuf de taux de HCG inférieurs à 100 UL au-delà de la sixième semaine après les dernières règles.

Lorsque les taux de HCG sont normaux et ceux des stéroïdes insuffisants, le pourcentage d'évolutions observé est sensiblement celui que l'on pouvait prévoir de l'examen des taux des stéroïdes seuls.

γ) Signification de ces dissociations

De l'observation des cas, malheureusement trop peu nombreux, qui ont pu être suivis jusqu'à l'avortement, par des dosages répétés, il nous apparaît que le plus souvent la chute des éliminations des stéroïdes précède celle de l'hormone gonadotrope. Nous donnons avec la figure VI un exemple de ces dissociations. Nous y avons indiqué les limites inférieures des taux normaux des PS (en traits pleins) et du CPG (en tirets) et les limites inférieures et supérieures des valeurs normales de HCG (en pointillés). Nous avons utilisé la même représentation pour figurer les dosages pratiqués à la 9e et à la 12e semaines. On constate la persistance de taux normaux de HCG alors que ceux des stéroïdes et, en particulier, des PS sont insignifiants. La fausse couche est survenue à la 15e semaine.

-:-

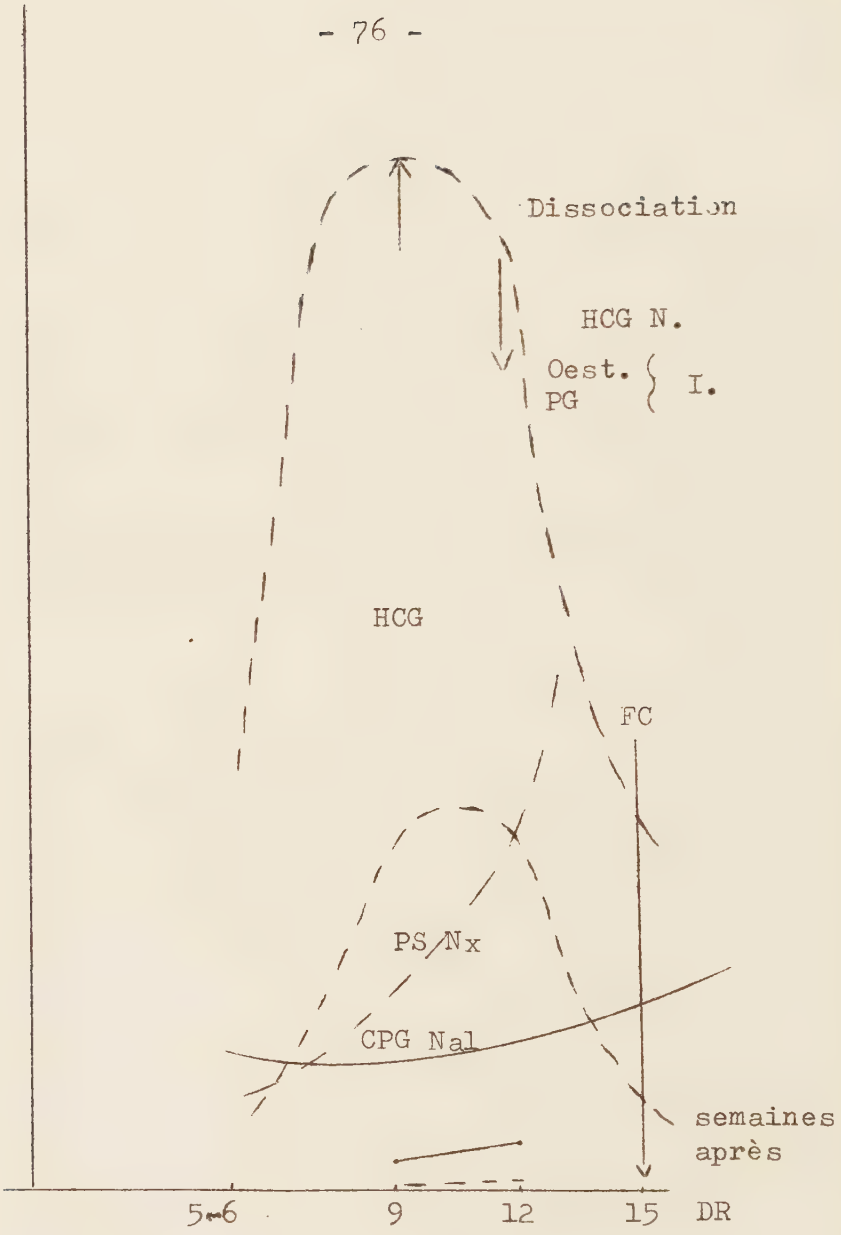

Figure VI
Exemple de dissociation avec taux normaux
de HCG et stéroïdes faibles

CONCLUSIONS

-:-

L'objet de ce travail est la comparaison de deux types différents d'analyses couramment utilisées pour suivre l'évolution de la grossesse :

D'une part, une méthode biologique qui permet l'évaluation semi-quantitative de l'excrétion urinaire de la gonadotrophine chorionique (HCG).

D'autre part, des méthodes chimiques, qui dosent les stéroïdes urinaires dont le taux d'excrétion est modifié par la grossesse : Oestrogènes et prégnandiol.

Les méthodes biologiques se caractérisent par leur relative imprécision, compensée toutefois par une spécificité absolue, une simplicité d'exécution, une rapidité de mise en oeuvre et un coût peu élevé.

Les méthodes chimiques qui se sont affirmées plus récemment, grâce aux améliorations apportées aux dosages, fournissent des résultats plus précis mais leur mise en application, plus complexe, est, de ce fait, réservée aux laboratoires spécialisés.

Nous nous sommes volontairement limités, dans ce travail, à l'étude des éliminations gonadotropes urinaires normales ou inférieures à la normale.

Dans une première partie, nous avons, à partir d'un échantillon de 490 dosages de HCG, établi une courbe d'excrétion de la gonadotrophine chorionique urinaire au cours de la grossesse normale, qui met en évidence les valeurs les plus fréquemment rencontrées.

Nous avons, d'après les résultats obtenus dans notre laboratoire, délimité une zone où l'excrétion urinaire de HCG est insuffisante: De la 7e à la 16e semaine après les dernières règles un taux inférieur à 200 UL (1.400 UI) permet d'affirmer la mort de l'oeuf. Pendant la même période, un taux compris entre 200 et 500 UL entraîne un pronostic réservé mais ne signifie pas obligatoirement l'interruption de la grossesse.

Dans la deuxième partie de ce travail, après avoir rappelé la définition des trois degrés d'insuffisance folliculinique et lutéale, nous avons comparé l'intérêt pronostique et diagnostique des deux types de déterminations ; nous nous sommes attachés tout particulièrement aux cas présentant une discordance entre les taux de HCG et les taux des stéroïdes. (Nous nous sommes limités pour établir cette comparaison, au premier trimestre de la grossesse).

Le plus souvent ces discordances associent une insuffisance des stéroïdes et des taux normaux ou subnormaux de HCG.

L'analyse des cas individuels dont l'évolution vers l'avortement a pu être suivie par des dosages répétés montre que ces dissociations correspondent à une baisse plus précoce des éliminations des stéroïdes.

Les rares cas de dissociations avec HCG faible et stéroïdes normaux se rencontrent au tout début de la grossesse et posent surtout des problèmes diagnostiques.

Lorsqu'il existe à la fois une insuffisance folliculinique et lutéale absolue la grossesse s'interrompt que le taux de HCG soit normal ou non.

Lorsqu'il existe une insuffisance folliculinique ou lutéale sévère le pronostic semble plus influencé par le taux des oestrogènes que par celui du prégnandiol. Le taux de HCG ne modifie que très peu ce pronostic.

La valeur pronostique du dosage des stéroïdes apparaît dans l'ensemble supérieure à celle du dosage de HCG, non seulement dans la deuxième partie de la grossesse, mais également au cours du premier trimestre.

Au point de vue diagnostic, les réactions biologiques de grossesse conservent toute leur valeur. Nous confirmons l'intérêt du dosage des phénolstéroïdes pour le diagnostic de la grossesse.

Malgré son manque de précision, la méthode biologique reste une méthode de routine suffisamment valable à condition de répéter les examens. Cependant dans les cas où les résultats biologiques s'accordent mal avec l'évolution clinique, le dosage des stéroïdes urinaires fournit alors des renseignements précieux.

On peut résumer l'ensemble de ce travail, en disant que le dosage biologique de HCG conserve sa supériorité sur le dosage chimique des

oestrogènes et du prégnandiol, au cours des dix premières semaines de la grossesse. En revanche, les dosages des oestrogènes et du prégnandiol ont une supériorité évidente sur le dosage biologique de HCG pour établir le pronostic d'une grossesse, et, en particulier pour faire le diagnostic précoce de la mort de l'oeuf.

Au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse le dosage de la gonadotrophine chorionique perd une grande partie de sa valeur en raison de sa diminution importante, alors que l'évolution quantitative des oestrogènes et plus accessoirement du prégnandiol, lui deviennent nettement supérieurs, en raison des taux élevés de ces stéroïdes de la 15e à la 40e semaine de la gestation.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JAYLE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. . CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1) ALBERT (A.), BERKSON (J.)
A clinical bioassay for chorionic gonadotropin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1951, II, 805.

2) ASCHHEIM (S.), ZONDEK (B.)
Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren.
Klin. Wochnschr., 1927, 6, 1322.

3) BANGHAM (D.R.) & GRAB (B.)
The second international standard for chorionic gonadotrophin.
Bull. O.M.S., 1964, 31, 111-125.

4) BECLERE (Cl.)
Des gonadotrophines chorioniques dans le diagnostic et le traitement des avortements spontanés.
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. nov-déc.1960, 12, 489.

5) BORTH (R.), LUNENFELD (B.), de WATTEVILLE (H)
Effect of serum used as vehicle on the quantal assay of human chorionic gonadotropin by the ovarian hyperaemia in rats.
Acta Endocrinol. 1957, 24, 119.

6) BRINDEAU (A.), HINGLAIS (H.), HINGLAIS (M.)
Contribution à l'étude de l'emploi de la Lapine dans le diagnostic biologique de la grossesse.
Gynec. et Obstet. 1932, 25, 3.

7) CHEYMOL (J.), HENRY (R.)
Rapport au 1er congrès Int. Biol. Clin. Paris 1947, Exp. Scient. Franç. (1948).

8) CREPY (O.), MESLIN (F.), JAYLE (M.F.)
Dosage du prégnandiol urinaire.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1956, 38, 505.

9) DICZFALUSY (E.)
Chorionic gonadotrophin and oestrogens in the human placenta.
Acta Endocrinol. suppl.12, 1-80.

10) DICZFALUSY (E.)
An improved method for the biossay of chorionic gonadotrophin.
Acta Endocrinol. 1954, 17, 58-73.

11) DICZFALUSY (E.), TROEN (P.)
Endocrine functions of the human placenta. Vitamins and Hormones, 1961, 19, 229-311.

12) DICZFALUSY (E.), LORAINE (J.A.)
Sources of error in clinical biossays of serum chorionic gonadotropin.
J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 1955, 15, 424.

13) FRIEDMAN (H.M.)
Mechanism of ovulation in the rabbit, ovulation produced by the injection of urine of pregnant women.
Am. J. Physiol., 1929, 90, 617.

14) GADDUM (J.H.)
Bioassays and mathematics.
Pharmacol. Revs. 1953, 5, 87-134.

15) GALLI-MAININI (C.)
Pregnancy test using the male toad.
J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 1947, 7, 653.

16) GODTS (P.) & MIGHORST (J.C.A.)
Etude comparative d'un test immunologique de grossesse et du test à la Grenouille.
Presse Méd., 1964, 72, 1662.

17) GOT (R.), BOURILLON (R.)
Nouvelles caractéristiques physico-chimiques de la gonadotrophine choriale humaine.
in Etudes d'Endocrinologie, Act. Scient. Indust. 1286.

18) HASKINS (A.L. JR.) & SHERMAN (A.L.)
Quantitative assay of serum chorionic gonadotrophin in pregnancy, using the modified male frog technique.
J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 1952, 14, 385.

19) HASKINS (A.L.JR.) & SHERMAN (A.L.)
Quantitative bioassay of chorionic gonadotrophin with male frog.
Endocrinology, 1949, 44, 542-545.

20) HENRY (R.)
Etude générale sur le dosage des gonadotropines.
in Les gonadotrophines en gynécologie. XXIe Assises Françaises de Gynécologie, 31 mai - 3 juin 1962.
Masson, Editeur, Paris.

20bis) HENRY (R.)
Communication personnelle.

21) HINGLAIS (H.)
Applications du dosage des gonadotropines en biologie clinique.
in Etudes d'Endocrinologie, Act. Sci. Indust. 1286, 157.

22) HINGLAIS (H.) & HINGLAIS (M.)
La Rana et la Bufo réaction de grossesse. Action gonadotrophique chez les amphibiens mâles d'Europe.
Presse Méd. 1950, 58, 95.

23) HOBSON (B.M.)
Routine pregnancy diagnosis and quantitative estimation of chorionic gonadotrophin using female Xenopus laevis.
J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp. 1952, 59, 352-362.

24) JAYLE (M.F.) & PLANTUREUX (G.)
Intérêt du dosage des 3 α stéroïdes totaux, du prégnandiol et de la folliculine dans les avortements endocriniens.
Bull. Fed. Soc. Gyn. et Obst. 1953, 5, 551.

25) JAYLE (M.F.), ROUSSANGE (G.), VEYRIN-FORRER (F.) & MEGE (F.)
Intérêt clinique des dosages du prégnandiol et des phénolstéroïdes au début de la grossesse.
Gyn. et Obst. 1960, 59, 47-56.

26) JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), HERON (M.) & METAY (S.)
Phénolstéroïdes urinaires I Méthode de dosage.
Clin. Chim. Acta, 1959, 4, 276.

27) JONES (G.E.S.), DELFS (E.) & STRAN (H.M.)
Chorionic gonadotropin and pregnandiol values in normal pregnancy.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1944, 75, 359-376.

28) LAJOS (L.), PALI (K.) & KUMMERLAENDER (L)
Quantitative Bestimmung des Chorion-gonadotropins im frosch.
Schweiz. med. Wochschr., 1951, 81, 815-816.

29) LITTLE (B.), SMITH (O.W.), JESSIMAN (A.G), SELENKOW (H.A.), van't HOFF (W.), EGLIN (J.M.) & MOORE (D.F.)
Hypophysectomy during pregnancy in a patient with cancer of the breast : case report with hormone studies.
J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 1958, 18, 425-443.

30) LORAINE (J.A.)
The estimation of chorionic gonadotropin in the urine of pregnant women.
J. Endocrinol. 1950, 6, 319-329.

31) LORAINE (J.A.)
Renal clearance of chorionic gonadotropin in normal and pathological pregnancy.
Quart. J. Exper. Physiol., 1950, 36, 11-20.

32) LORAINE (J.A.)
Bioassay of pituitary and placental gonadotropins in relation to clinical problems in man.
Vitamins and Hormones, 1956, XIV, 305-357.

33) LORAINE (J.A.) & BROWN (J.B.)
Some observations on the estimation of gonadotrophins in human urine.
Acta Endocrinol., 1954, 17, 250.

34) MADDOCK (W.H.), LEACH (R.B.), TOKUYAMA(I) & PAULSEN (A.)
A sensitive antihormone assay method employing chorionic gonadotropin as a "test hormone".
J. Clin. Endocrinol. and Metab. 1954, 14, 766.

35) MARCOTTE (G.) & LEBRUN (F.)
Excrétion des glycoprotéines dans l'urine au cours de la gestation.
Ann. Biol. Clin., 1962, 20, 997.

36) PALMER (R.) & ROBEL (P.)
Intérêt clinique du dosage concomitant du prégnandiol, des phénolstéroïdes et des 17-CS chez femmes sujettes aux avortements du 1er trimestre.
Journées d'Endocrinologie et de Nutrition de l'Hôpital Bichat, 4e série, oct. 60 - in Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris.

37) SALVATIERRA (V)
Ueber den Gonadotropinstoffwechsel während der Schwangerschaft.
Arch. Gynäkol. 1954, 184, 617-628.

38) SALVATIERRA (V.) & TORRES (A.)
Accion inhibidora del suero sanguineo sobre la respueta del macho de "Rana Esculenta" in la injeccion de gonadotropina corionica.
Acta Ginec. (Madrid), 1952, 3, 435.

39) SMITH (R.A.), ALBERT (A.) & RANDALL (L.M)
Chorionic gonadotropin in blood and urine during early pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec., 1951, 61, 514.

40) SMITH (G.V.S) & SMITH (O.W.)
Excessive gonado stimulating hormone and subnormal amounts of oestrin in toxamias of late pregnancy.
Am. J. Physiol. 1934, 107, 128-145.

41) SMITH (G.V.S.) & SMITH (O.W.)
Internal secretions and toxemia of late pregnancy.
Physiol. Revs., 1948, 28, I-22.

42) STEWART (H.L. Jr.), SANO (M.E.) & MONTGOMERY (T.L.)
Hormone secretion by human placenta grown in tissue culture.
J. Clin. Endocrinol. 1948, 8,175-188.

43) TAYEAU (F.)
Le syndrome humoral de la fatigue.
in Exposés annuels de biochimie médicale, Masson Ed. Paris, 1954, 16, 215.

44) THORBORG (J.V.)
Use of Xenopus laevis, Bufo bufo and Rana Esculenta as test animals for gonadotrophic hormones; biology, anatomy and handling ofanimals.
Acta Endocrinol. 1950, 4, 16-42.

.. Survey of previous investigations.
id., 1950, 4, 163-178.

45) THORBORG (J.V.) & HANSEN (K.)
Use of Xenopus laevis, Bufo bufo and Rana Esculenta as test animals for gonadotrophic hormones ; quantitative investigations on sensitivity of the animals to chorionic gonadotrophin.
Acta Endocrinol., 1951, 6, 51-66.

46) VENNING (E.)
Clinical value of hormones estimations.
British Medical Bulletin, 1955, 7, 140-144.

47) WANNAN (J.S.)
Response of male toad, Bufo marinus, to chorionic gonadotropin and use of animal for biological assay.
M.J. Australia, 1952, 2, 82-86.

48) WIDE (L.) & GEMZELL (C.A.)
An immunological pregnancy test.
Acta Endocrinol. (Kbh.), 1960, 35, 261.

49) WOHLZOGEN (F.X.)
Quantitative Untersuchungen über Faktoren die, die Reaktion männliche Kröten auf Choriongonadotropin beeinflussen.
Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 1953, 217, 482-507.

Revues Générales

50) JAYLE (M.F.) et coll.
Analyse des stéroïdes hormonaux.
Tome II : Méthodes de dosage, Masson Editeur, Paris, 1962.

51) SAS (M.)
Klinische Anwendung der Sexual hormonbestimmungen.
Georg Thiem, Editeur, Leipzig, 1963.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-